

26. 8. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 1 2 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 1 5 4 9 6
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 1 5 4 9 6]

REC'D 15 OCT 2004

WIPO

PCT

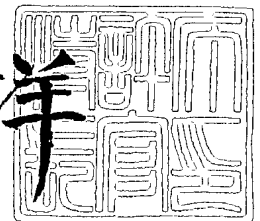
出 願 人 太 陽 化 学 株 式 会 社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 0 月 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 P031212-01
【提出日】 平成15年12月12日
【あて先】 特許庁長官殿
【発明者】
 【住所又は居所】 三重県四日市市赤堀新町 9 番 5 号 太陽化学株式会社内
 【氏名】 余川 丈夫
【発明者】
 【住所又は居所】 三重県四日市市赤堀新町 9 番 5 号 太陽化学株式会社内
 【氏名】 石原 則幸
【特許出願人】
 【識別番号】 000204181
 【住所又は居所】 三重県四日市市赤堀新町 9 番 5 号
 【氏名又は名称】 太陽化学株式会社
 【代表者】 山崎 長宏
 【電話番号】 0593(47)5413
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 055594
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

ガラクトマンナンおよびアラビノガラクタンから選択される一種または二種類以上の糖を有効成分として含有することを特徴とする炎症性腸疾患の予防・治療剤。

【請求項 2】

請求項 1 記載の炎症性腸疾患の予防・治療剤を含有する飲食品。

【書類名】明細書

【発明の名称】炎症性腸疾患の予防・治療剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、炎症性腸疾患の予防および治療剤、特に食品組成物に関する。本発明においては、ガラクトマンナンおよびアラビノガラクトンから選択される一種または二種類の糖が炎症性腸疾患を予防・治療することのできる有効成分として含有される。

【背景技術】

【0002】

炎症性腸疾患とは、潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病（CD）、腸型バーチエット病などの何らかの原因により、腸の粘膜に炎症が起こり、びらん（ただれ）や潰瘍ができる病気である。

炎症は通常、肛門に近い直腸から始まり、その後、その奥の結腸に向かって炎症が広がっていくと考えられている。腸に起こる炎症のために、下痢や粘血便（血液・粘液・膿の混じった軟便）、発熱や体重減少などの症状があらわれる。病状は、おさまったり（緩解期）、悪化したり（活動期）を繰り返すことが多く、長期にわたって、この病気とつきあっていくこともある。特にUCとCDは発症頻度が高く、難治性で、疾病が長期化し、臨床的に治療することが困難な疾患である。UCおよびCDに対し、現在、根本的な治療方法は確立されておらず、栄養療法（完全静脈栄養療法、経腸栄養療法、食餌療法）および薬物療法（スルファサラジン、5-ASA（メサラジン）のサルファ剤、プレドニゾロンを中心としたステロイド剤、アザチオプリンなどの免疫抑制剤などを病期に応じて段階的に使用）が用いられている（例えば、非特許文献1参照。）。

UCは1975年に、CDは1976年に特定疾患に認定されており、特定疾患受給者登録者数はUCが約70,000人、CDが約20,000人となっているが、近年患者数は増加する傾向にある（「厚生省保健医療局エイズ疾病対策課難病医療係」）。

腸型バーチエット病は、UCおよびCDに比べると患者数は少ないが、難治性で、治療法としてはUCおよびCDと同様の薬物療法、栄養療法および外科療法が施されている。その他、大半の炎症性腸疾患は、基本的には内科的に治療することができ、症状に応じて、栄養療法（絶食、食事制限、成分栄養、高カロリー輸液）や薬物療法（抗菌薬投与）などが行われている（例えば、非特許文献2参照。）。

炎症性腸疾患は、厚生労働省の特定疾患調査研究班により研究が進められているが、なぜ病気が起こるのか今だ原因がはっきりと分かっていない。

【0003】

最近の有力な説として、自己免疫機序など免疫異常がその原因となっているのではないかと考えられている。人間の身体には、外から異物が侵入した際に、それを排除しようとするしくみ（免疫機能）が備わっている。腸管にもこの免疫機能がはたらいっているが、この免疫機能に異常が生じると自分自身の粘膜をも異物とみなし、これを攻撃して傷つけようとする。その結果、粘膜に炎症が起こる。異物を排除するために異常に免疫機能が活発化すると、白血球が過剰にはたらき、本来ならば異物を処理するための物質を放出しつづけるため、持続する炎症が起こると考えられる。

しかし、この免疫説も決定的ではなく、炎症が起こるしくみとしては有力な説であるが、なぜ免疫機能の異常が起こるのか炎症性腸疾患の発症のメカニズムは、まだ明確には分かっていないため、根本治療が確立されていない。

従って、炎症性腸疾患に対して、現在さまざまな治療法の開発が進められているが、残念ながら、まだ根本的に治すことのできる治療法は発見されていない。このため炎症性腸疾患を予防・治療することが大きな課題となっている。

【0004】

【非特許文献1】厚生労働省「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班，平成13年度研究報告書，p. 54

【非特許文献2】松仁会医学誌，第39号，p. 1-14，2000

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

すなわち本発明は、副作用などの問題がなく、安全性の高い炎症性腸疾患の予防・治療剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】**【0006】**

本発明者らは、上述のような炎症性腸疾患予防することを目的として鋭意研究を重ねた結果、ガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンから選択される一種または二種類の糖が上記目的課題を解決することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、ガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンから選択される一種または二種類の糖が炎症性腸疾患の発症を予防および治療するための有効成分として種々の材料、特に飲食品材料に配合してなる炎症性腸疾患の予防・治療剤に関する。本発明の組成物は種々の形態に成形して日常手軽に食することができる。

【発明の効果】**【0007】**

本発明は、通常の食品と同様に摂取することができる炎症性腸疾患の予防・治療剤を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】**【0008】**

本発明における炎症性腸疾患とは、潰瘍性大腸炎、クローン病、腸型ベーチェット病などの何らかの原因により、大腸の粘膜に炎症が起こり、びらん（ただれ）や潰瘍ができる病気である。炎症の評価方法については特に限定されないが、Disease activity index、炎症マーカーであるミエロペルオキシダーゼ（MPO）活性量や炎症サイトカインであるTNF- α 活性量などの評価が知られている。これらの評価法については特に限定されるものではないが、Disease activity indexについてはCooperらの方法（Lab Invest, 69, , 238-49, 1993）、MPO活性量は、Grishamらの方法（Am. J. physiol., 252, G567-G74, 1986）、TNF- α 活性量はサンドイッチ法を用いることができる。

【0009】

本発明におけるガラクトマンナンとしては、ガラクトマンナンを主成分とするゲアーガム、ローカストビーンガム、タラガム、カシアガム、セスバニアガム、フェニグリーク、ガラクトマンナン分解物等の天然粘質物があげられる。粘度の面から特に好ましくはガラクトマンナン分解物であり、ガラクトマンナンを加水分解し低分子化することにより得られる。

加水分解の方法としては、酵素分解法、酸分解法等、特に限定するものではないが、分解物の分子量が揃い易い点から酵素分解法が好ましい。酵素分解法に用いられる酵素は、マンノース直鎖を加水分解する酵素であれば市販のものでも天然由来のものでも特に限定されるものではないが、アスペルギルス属菌やリゾプス属菌等に由来する β -マンナーゼが好ましい。

【0010】

本発明に使用されるガラクトマンナンは、2,000~1,000,000の平均分子量を持つことが望ましい。平均分子量2,000以上であれば本発明の炎症性大腸炎改善効果を有するが、一方、平均分子量が1,000,000を超えると、粘度が高く食品に加工する場合に不都合が生じる場合が多いため、ガラクトマンナン平均分子量は、2,000~1,000,000である事が望ましい。特に好ましくは8,000~100,000である。市販品としては、サンファイバー（太陽化学（株）製）、ファイバロン（大日本製薬（株）製）などが挙げられる。

【0011】

平均分子量の測定方法は、特に限定するものではないが、ポリエチレングリコール（分子量；2,000、20,000、200,000）をマーカーに高速液体クロマトグラフ法（カラム；YMC-Pack Diol-120（株）ワイエムシイ）を用いて、分子量分布を測定する方法等を用いることにより求めることができる。

【0012】

本発明におけるアラビノガラクトタンとは、特に限定されないが商品名「アラビノガラクトタンLF」（太陽化学（株）製）などの、カラマツの根から温水抽出し、精製、スプレードライにより粉末化したものを用いることができる。その分子量は、特に限定されないが、好ましくは2,000～500,000の範囲のものを用いることができる。分子量が2,000未満のものは呈味性の問題、分子量500,000以上では呈味性、食感の面で問題となることがある。

ガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンは、種々の工業製品に好ましい物性を付与することが知られているが、このものが炎症性腸疾患の予防・治療効果を有することは従来知られていなかった。しかし、本発明者らの研究によると、上述のようなガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンからなる群から選択される一種または二種類の糖を食品組成物とし、これを成人1日当たり1～70g、好ましくは5～20gを継続して摂取をつづけると、炎症性腸疾患の発症や抑制、治療効果が認められることが見出された。1日70g以上摂取すると人により、軽度かつ一時的ではあるが膨満感を訴える人がいる。

【0013】

本発明では、ガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンからなる群から選択される一種または二種類の糖と配合する食品材料は特に限定されるものではなく、他の糖類、食物繊維、脂質、アミノ酸、蛋白質、さらにこれらに必要な応じて、乳酸菌、ビタミン、ミネラルのようなその他の機能性を有する物質を添加して炎症性腸疾患の予防・治療剤とすることができる。このようなガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンの摂取方法としては、例えば、飲料、クッキー、スナック菓子、乳製品などの種々の食品とすることができるほか、例えば適当な増量剤、賦形剤などを用いて錠剤状、液状、シロップ状、顆粒状などの医薬品や健康食品の形態にすることもできる。ガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンは、様々な食品に添加することが可能であることから容易に摂取することが可能であり、炎症性腸疾患の予防・治療することができる。本発明におけるガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンからなる群から選択される一種または二種類の糖の炎症性腸疾患抑制作用を試験例に基づいて詳しく説明する。

以下、試験例及び実施例をあげて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに何ら制約されるものではない。

【実施例】

【0014】

試験例1

BALB/c系マウス（4週齢、オス）を用い、1週間、通常のコーンスターチ（corn starch）（以下、CSと記す）を炭水化物源とする標準飼料で予備飼育し、異常のない個体を選別し、1群10匹として実験に供した。なお、試験素材としてガラクトマンナンはサンファイバー（太陽化学（株）製）、アラビノガラクトタンは、アラビノガラクトタンLF（太陽化学（株）製）を用いた。上記ラットに8%デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）溶液を与えて大腸炎を誘発した。なお、無処置群には、DSSの代わりに生理食塩水のみを投与した。

DSS投与翌日から試験飼料に5重量%または10重量%の各素材を添加した試験飼料を水とともに2週間自由摂取させた。なお、無処置群には標準飼料を与えた。標準飼料と試験飼料の組成については表1に示した。

【0015】

【表 1】

	標準飼料 (CS)	5%試験飼料 (5%SF)	10%試験飼料 (10%SF)	5%試験飼料 (5%AG)	10%試験飼料 (10%AG)	10%試験飼料 (5%SF+5% AG)
コーンスターチ (CS)	65.5	60.5	55.5	60.5	55.5	55.5
ガラクトマンナン 分解物 (SF)		5	10			5
アラビノガラク タン (AG)				5	10	5
カゼイン	25	25	25	25	25	25
コーン油	5	5	5	5	5	5
ビタミン混合物	1	1	1	1	1	1
ミネラル混合物	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5

実験飼料の組成

【0016】

各検体をDSS投与1週間後に屠殺し、各々の検体につき、Disease activity index (体重の減少: 0-4 糞の硬さ: 0, 2, 4 直腸の潰瘍: 0, 2, 4)、炎症の指標となる大腸組織中の全ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性量、およびTNF- α 活性を調べた。

【0017】

(1) 図1 (Disease activity index) に示すように試験飼料群において改善効果が認められた ($p < 0.05$)。

【0018】

(2) 炎症マーカーである全大腸組織中のMPO活性量は、図2に示すようにDSS無処置群を除き、すべての10重量%試験飼料群とSF+AG試験飼料群で低値 (DSS群に対し約50%の減少、 $p < 0.05$) を示した。また、すべての5重量%試験飼料群で約40% ($p < 0.05$) の活性量の低下が認められた。

【0019】

(3) 炎症サイトカインであるTNF- α 活性量は、図3に示すようにDSS無処置群を除き、すべての10重量%試験飼料群と10%SF+AG試験飼料群で低値 (DSS群に対し約50%の減少、 $p < 0.05$) を示した。また、すべての5重量%試験飼料群で、約35% ($p < 0.05$) の活性量の低下が認められた。

【0020】

これらの実験結果から、ガラクトマンナン、アラビノガラクトタンは炎症性腸疾患に対し組織学的な改善作用を示すだけでなく、炎症の抑制作用、また炎症性腸疾患の診断マーカーとなりうるMPO活性、TNF- α 値の改善作用をも有することが明らかになった。

【0021】

試験例 2

炎症性腸疾患の患者30名に対して、ガラクトマンナン (SF)、アラビノガラクトタン (AG) 30g/日を一回10gとして連続28日間経口投与した。臨床症状 (下痢、粘血便 (血液・粘液・膿の混じった軟便、発熱や体重減少などの症状) と内視鏡所見を行った結果を表2に示した。

【0022】

【表 2】

	SF	AG
臨床症状と内視鏡所見の改善が認められた人	26	25
臨床症状と内視鏡所見の改善が認められなかった人	4	5

【0023】

表2より、ガラクトマンナン、アラビノガラクトンの摂取により炎症性腸疾患の臨床症状と内視鏡所見の改善が認められた。

【0024】

試験例3

表3に示される組成を持ち、総食物繊維定量法によって得られる難消化性成分をほぼ等しくして2種類のビスケットを常法に従って調製した。得られたビスケットを10人のパネラーを対象にして官能試験を実施した。試験項目は、色、味、におい、食感の4項目とし、各項目に関して好ましい方を選択させた。その後、2点嗜好試験法の検定表に基づいて検定を行った。なお、食物繊維（DF）含有量は日本食物繊維成分表（科学技術庁資源調査会編）より算出した。また、ガラクトマンナン（SF）としてはサンファイバー（太陽化学（株）製）、アラビノガラクトンとしてはアラビノガラクトンLF（太陽化学（株）製）を使用した。

【0025】

【表3】

	対照区 (g)	DF含有量 (g)	試験区 (g)	DF含有量 (g)
小麦フスマ	26	13 (50%)	-	-
薄力粉	134	3.35 (2.5%)	119	3.1 (2.6%)
SF	-	-	15	13.3 (88.7%)
バター	40	-	40	-
砂糖	75	-	75	-
全卵	50	-	50	-
牛乳	10	-	10	-
合計	335	16.35 (4.88%)	335	16.3 (4.87%)

【0026】

得られた試験結果を表4に示した。表4に示したとおり、色、におい、味、食感ともにガラクトマンナン含有のビスケットと対照区に差は認められなかった。

他にアラビノガラクトンに関してもビスケットを調製し、比較試験を行った結果、対照区と差は認められなかった。

【0027】

【表4】

試験項目	対照区	試験区
色	5	5
におい	5	5
味	5	5
食感	5	5

【0028】

実施例1

ガラクトマンナン5gに粉糖93.5g、アラビアガム1.0g、ステアリン酸マグネシウム0.5g、香料適量の割合で混練して乾燥した後打錠し、炎症性腸疾患の予防・治療に有用な錠菓の製品100gを得た。

【0029】

実施例2

ガラクトマンナン粉末5gにローファットミルク95.0gを加え炎症性腸疾患の予防

・治療に有用な乳飲料の製品100gを得た。

【0030】

実施例3

ガラクトマンナン粉末3.0gにピーチピューレ40.0g、果糖ブドウ糖液糖10.0g、クエン酸0.1g、ビタミンC0.03g、フレーバー適量、水46.8gを加え炎症性腸疾患の予防・治療に有用な清涼飲料水の製品100gを得た。

【0031】

実施例4

ガラクトマンナン粉末5.0gに強力粉51.0g、砂糖15.0g、食塩7.0g、イースト8.0g、イースト1.0g、バター10.0g、水30.0gの配合でパン焼き機を利用して炎症性腸疾患の予防・治療に有用な食パンの製品110gを得た。

【0032】

実施例5

ガラクトマンナン粉末4.0gにグラニュー糖30.0g、水あめ35.0g、ペクチン1.0g、1/5アップル果汁2.0g、水28.0gで混合し85℃まで加熱した後、50℃まで冷却し炎症性腸疾患の予防・治療に有用なゼリーの製品100gを得た。

【0033】

実施例6

アラビノガラクトタン粉末4.0gにグラニュー糖30.0g、水あめ35.0g、ペクチン1.0g、1/5アップル果汁2.0g、水28.0gで混合し85℃まで加熱した後、50℃まで冷却し炎症性腸疾患の予防・治療に有用なゼリーの製品100gを得た。

【0034】

実施例7

ガラクトマンナン粉末2.0gとアラビノガラクトタン粉末2.0gにグラニュー糖30.0g、水あめ35.0g、ペクチン1.0g、1/5アップル果汁2.0g、水28.0gで混合し85℃まで加熱した後、50℃まで冷却し炎症性腸疾患の予防・治療に有用なゼリーの製品100gを得た。

【産業上の利用可能性】

【0035】

ガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンから選択される一種または二種類以上の糖は、上述のように、明らかに炎症性腸疾患の予防・治療効果を有しており、これを他の食品材料に配合してなる組成物を種々の形態の食品として食することにより、炎症性腸疾患、特に慢性炎症性腸疾患を治療または予防することができる。また、ガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンは、色、におい、味、食感が良いため、これを配合した食品は通常の食品と同様に摂取することができ、多量あるいは長期間にわたる摂取が可能である。

【図面の簡単な説明】

【0036】

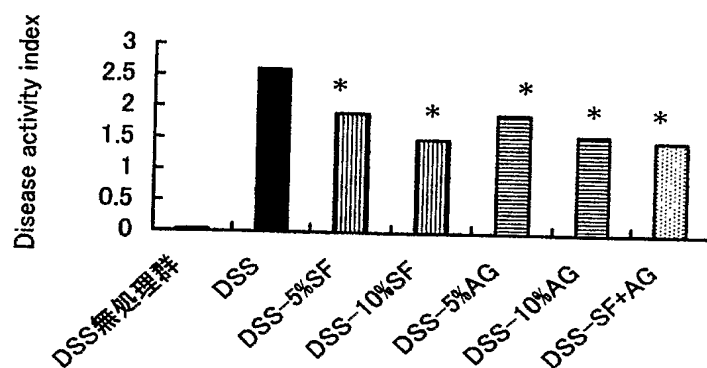
【図1】各飼料群におけるDisease activity indexを比較した図である。

【図2】各飼料群における全大腸組織中のMPO活性量を比較した図である。

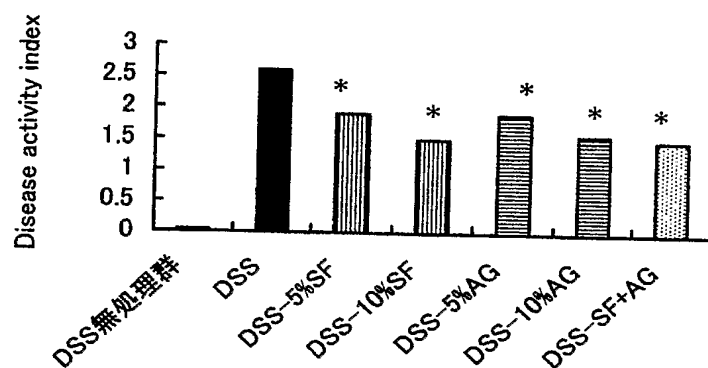
【図3】各飼料群におけるTNF- α 活性量を比較した図である。

【書類名】 図面

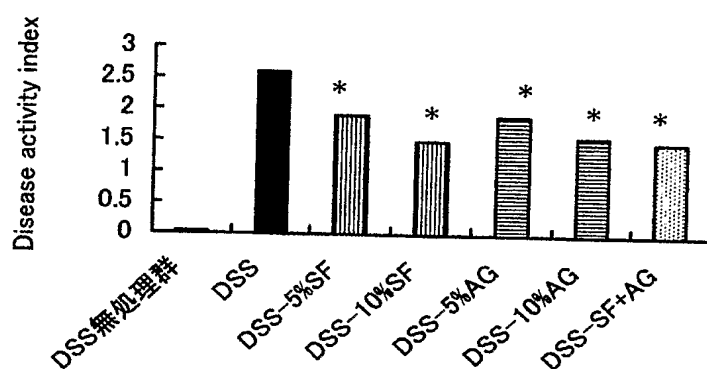
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】炎症性腸疾患は、厚生労働省の特定疾患調査研究班により研究が進められているが、なぜ病気が起こるのか今だ原因がはっきりと分かっていない。従って、炎症性腸疾患に対して、現在さまざまな治療法の開発が進められているが、残念ながら、まだ根本的に治すことのできる治療法は発見されていない。このため炎症性腸疾患を予防・治療することが大きな課題となっている。本発明は、通常の商品と同様に摂取することができる炎症性腸疾患の予防・治療剤を提供することを目的とする。

【解決手段】ガラクトマンナンおよびアラビノガラクトタンから選択される一種または二種類以上の糖を含有させることで本課題を解決する。

【選択図】図 1

特願 2 0 0 3 - 4 1 5 4 9 6

ページ : 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 0 4 1 8 1]

1. 変更年月日
[変更理由]

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

新規登録

住 所
氏 名

三重県四日市市赤堀新町 9 番 5 号
太陽化学株式会社